



TITLE:

急性呼吸不全に対する膜型人工肺 (Landé-Edwards)による長期補助循 環の実験的研究

AUTHOR(S):

中山, 富太

CITATION:

中山, 富太. 急性呼吸不全に対する膜型人工肺(Landé-Edwards)による長期補助循環の実験的研究. 日本外科宝函 1978, 47(2): 182-198

ISSUE DATE:

1978-03-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208264>

RIGHT:

急性呼吸不全に対する膜型人工肺 (Landé-Edwards) による長期補助循環の実験的研究

山口大学医学部外科学教室第1講座 (主任: 八牧力雄教授)

中 山 富 太

〔原稿受付: 昭和52年11月15日〕

Membrane Lung Support for Pulmonary Failure in Dogs

TOMITA NAKAYAMA

The First Department of Surgery, Yamaguchi University
School of Medicine (Director: Prof. Dr. RIKIO YAMAKI)

1) The purpose of this paper is to report on the evaluation of the therapeutic effects of membrane lung support for pulmonary failure and to clarify some problems associated with this treatment.

2) In dogs, two 1 M² Landé-Edwards membrane oxygenators were placed side by side in the extracorporeal circulation system, and venoarterial and venovenous perfusions were performed. In the venoarterial perfusion, the blood was partially drained from the right jugular and femoral veins into the unilateral carotid artery and in the venovenous perfusion, from the right femoral vein into the same-sided jugular vein. Initially, in the non-hypoxemic dogs, mechanically ventilated with room air, venoarterial perfusions with a flow rate of 50 ml/kg/min were continued until death occurred in order to study the effects of this maneuver. Next, in the hypoxemic animals who were breathing a mixture of 6 percent oxygen and 94 percent nitrogen, the following perfusions were performed to compare the data obtained from each group:

- i) No perfusion (Group I).
- ii) Venoarterial perfusion with a flow rate of 50 ml/kg/min (Group II).
- iii) Venovenous perfusion with a flow rate of 50 ml/kg/min (Group III).
- iv) Venoarterial perfusion with a flow rate of 100 ml/kg/min (Group IV).

In all animals, post-mortem examinations were performed.

3) Results.

Key words: Membrane lung support, Pulmonary failure, Venoarterial perfusion, Venovenous perfusion.

Present address: The 1st Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Yamaguchi, 755, Japan.

- i) In the non-hypoxemic dogs, the mean arterial pressure fell gradually with the progress of the perfusion, showing a sharp decrease 8 hours after the start of the perfusion. Abdominal distension due to ascites and bronchial secretions, bloody and foamy, began to appear after about 6 hours. At almost the same time, hemolysis also began to rise markedly concomitant with a steep increment in the serum potassium level. Severe coagulopathies, both intrinsic and extrinsic, developed during the latter half of the perfusion. The survival time was 615 ± 80 minutes. Consequently, it may be concluded that animals rarely survive venoarterial perfusion of more than 10 hours because of marked congestion in such organs as lungs, liver, kidneys and small intestines.
- ii) By the inhalation of the gas mixture, severe hypoxemia was induced: the PaO_2 value decreased below 20 mmHg. The survival times were 84 ± 72 minutes in Group I, 310 ± 86 minutes in Group II and 36 ± 6 minutes in Group III : a statistically significant difference between Groups I and II was found ($p < 0.05$). Venoarterial perfusion improved hypoxemia considerably (Group II), but venovenous perfusion did not (Group III). In short it can be said that venoarterial perfusions were definitely beneficial in saving the hypoxemic dogs, while venovenous perfusions were actually harmful rather than merely ineffectual.
- iii) The survival time was prolonged in Group IV with a statistically significant difference ($p < 0.05$), when compared with Group II. The mean arterial pressure was more apt to decrease in the high flow group (Group IV) than in the low flow one (Group II). However, gas exchange between blood and tissue was carried out more effectively in the high flow group. In performing artificial lung support, therefore, it seems desirable to use the highest possible flow rate.

通常、行われている如何なる方法も、奏効しない重症呼吸不全に対し、現在のところ、残された唯一の治療方法は、膜型人工肺を用いた長期補助循環で、いままでも少数ながら臨床的成功例が報告されている¹²⁾ 19)29)。

しかし、本法によって、たとえ患者の肺機能が、ある程度改善されても、合併症、とくに出血傾向のために死亡することが多く¹¹⁾²⁹⁾、このような長期体外循環の生体におよぼす影響に関して、未だ全くは解明されていない。

著者は、低酸素濃度の混合ガス吸入による実験的急性呼吸不全に対し、Landé-Edwards 膜型人工肺を用いた長期補助循環を行い、その効果ならびに副作用を検討したので報告する。

実験 I 健康犬に対する補助循環

対象および方法

体重 8~12kg の雑種成犬、3頭を用い、sodium pentobarbital 25mg/kg の静注によって麻酔し、気管内挿管後、室内空気による間歇的陽圧呼吸 (毎分 18~22回、1回換気量 300~400ml) を行った。動脈圧および中心静脈圧は、それぞれ左大腿動・静脈より細管を挿入して測定した。heparin sodium 1.5mg/kg を静注した後、右外頸静脈より上大静脈へ、右大腿静脈より下大静脈へ、それぞれ脱血管を、右総頸動脈へ送血管を挿入し、体外循環に連結した。回路には 1M² Landé-Edwards 膜型肺の 2基を並列に用い、1基のローラー型ポンプで送血した (Fig. 1)。充填量は約 1,000ml で、ヘパリン加同種新鮮血に乳酸加リンゲル液を加えて 20% 稀釈とした。体外循環開始に先立ち、膜型肺へ純酸素 10l/min. を吹送しつつ、全回路を 5%ブドウ糖液で、数回洗滌した。

かくして、50ml/kg/min. の流量で、心拍が停止するまで部分体外循環を続行した。その間、熱交換器に

Schematic Illustration of V-A Perfusion

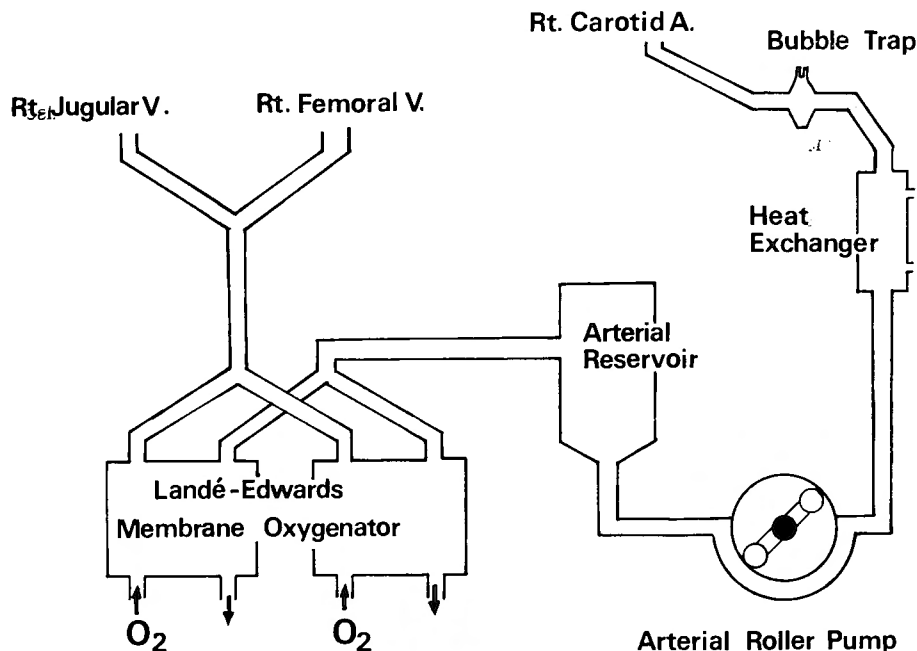


Fig. 1. Following heparinization, plastic catheters of the largest possible diameter were inserted into the right jugular and femoral veins for gravity drainage into two 1 M² Landé-Edwards membrane oxygenators which were placed side by side. These oxygenators are capable of supplying 71 % of the oxygen consumed by 10 kg. dog at rest. The oxygenated blood was collected in a reservoir and then pumped into the right carotid artery through a cannula. A Brown-Harrison heat exchanger and a bubble trap were incorporated into the arterial line.

より直腸温をほぼ37°Cに維持し、膜型肺へは5l/M²/min.の純酸素を吹送し、90分毎に0.75mg/kgのヘパリンを回路内に追加した。また、灌流中、充填液が著しく減少した時のみ、乳酸加リンゲル液で2倍に希釈した同種血を補充し、適時7%重曹水を静注して血液のpHの安定に努めた。

灌流前および灌流中1時間毎に、動脈圧、中心静脈圧、血液ヘモグロビンならびに酸素および炭酸ガス分圧、また3時間毎に血漿ヘモグロビン、血漿プロトンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、血漿フィブリノーゲン、血清ナトリウムならびにカリウムを、それぞれ測定した。

結 果

1) 犬3頭の補助循環開始より心拍停止に至るまでの時間(以下、生存時間という)は、615±80分であった。

2) 動脈平均圧は、次第に減少し、灌流8時間後では、50±8mmHg、10時間後では、ほとんど脈圧は消失し、ほぼ20mmHgとなり、灌流開始後12時間以内にすべての心拍は停止した。しかし、中心静脈圧は灌流中は4~7cmH₂Oであった(Fig. 2)。

3) 動脈血酸素分圧 PaO₂ は、灌流後1時間で130±59mmHgと灌流前より高値を示したが、以後次第に低下し3時間後では63±12mmHg、8時間後にはやや上昇したが、100mmHgを越えなかった。しかし、最長生存例は、11時間後に154mmHgと著しい高値を示した。これに対し、静脈血酸素分圧 PvO₂ は、灌流中20mmHgと40mmHgの間を変動した(Fig. 3)。

4) 動脈血炭酸ガス分圧 PaCO₂ は、灌流前12±2mmHgと極めて低値であったが、灌流開始とともに次第に上昇し、8時間後44±16mmHg、10時間後54mmHgとやや高値を示した。これに対し、静脈血炭酸ガス分圧 PvCO₂ は、5時間後まではほぼ5mmHg

Changes in Mean Arterial Pressure and Central Venous Pressure during V-A Perfusion in Dogs Ventilated with Room Air (3 Dogs)

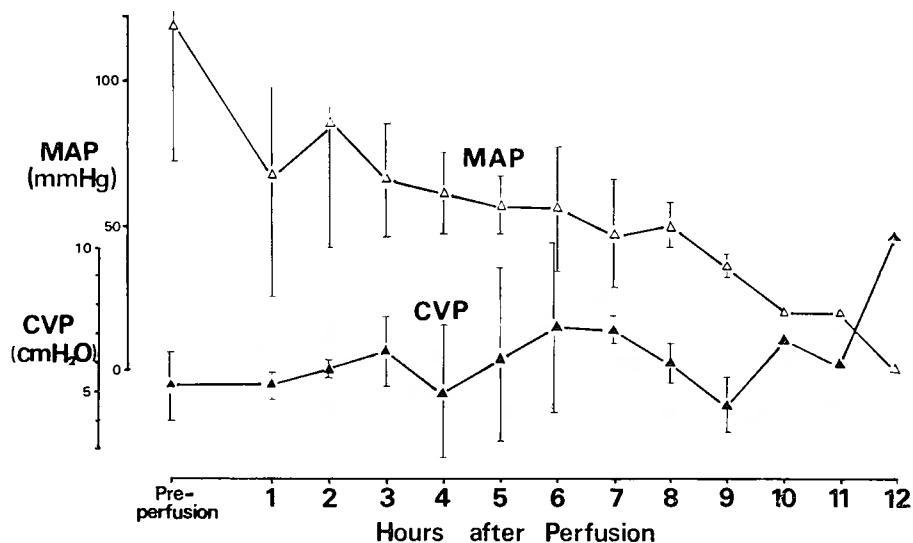


Fig. 2. The mean arterial pressure fell gradually with the progress of the perfusion. The pulse pressure almost disappeared ten hours after the start of the perfusion, while the central venous pressure ranged from 4 to 7 measured in centimeters of water, during the perfusion. MAP = mean arterial pressure. CVP=central venous pressure.

Changes in PaO₂ and PvO₂ during V-A Perfusion in Dogs Ventilated With Room Air (3 Dogs)

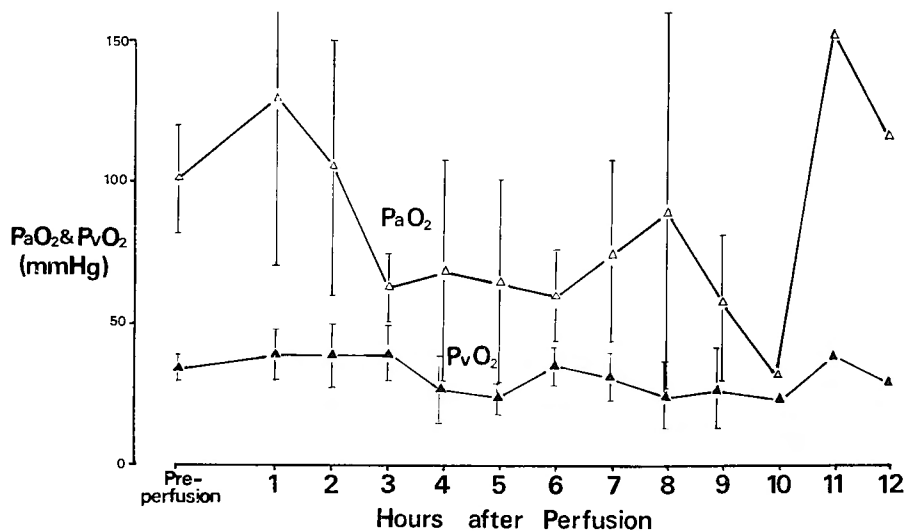


Fig. 3. The PaO₂ temporarily exceeded the pre-perfusion level an hour after the start of the perfusion but then made a subsequent decrement, being 63 ± 12 mmHg 3 hours later. This measurement increased considerably after 8 hours, but remained below 100 mmHg. In the longest survivor, a very high level of PaO₂, 154mmHg, was reached after eleven hours, while the PvO₂ ranged from 20 to 40 mmHg during the perfusion.

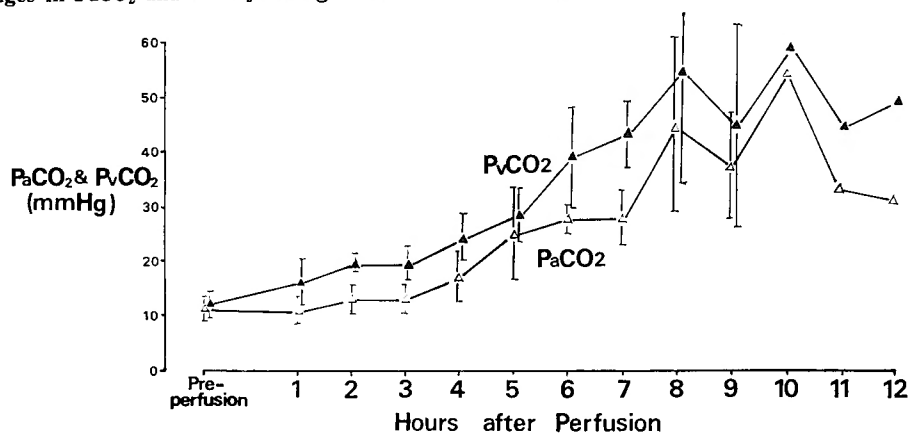
Changes in PaCO_2 and PvCO_2 during V-A Perfusion in Dogs Ventilated with Room Air (3 Dogs)

Fig. 4. Both the PaCO_2 and PvCO_2 were very low before the perfusion. They increased gradually side by side with a difference of about 5 mmHg for the first 5 hours after the start of the perfusion, but thereafter with more difference.

Changes in Arterial pH during V-A Perfusion in Dogs Ventilated with Room Air (3 Dogs)

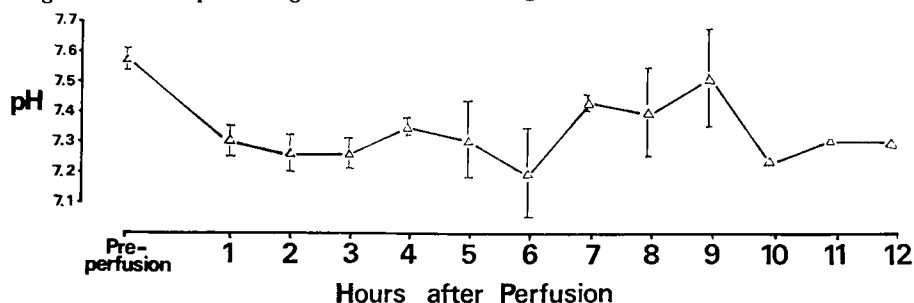


Fig. 5. The arterial pH was 7.58 ± 0.04 before the perfusion, ranging from 7.2 to 7.5 during the perfusion.

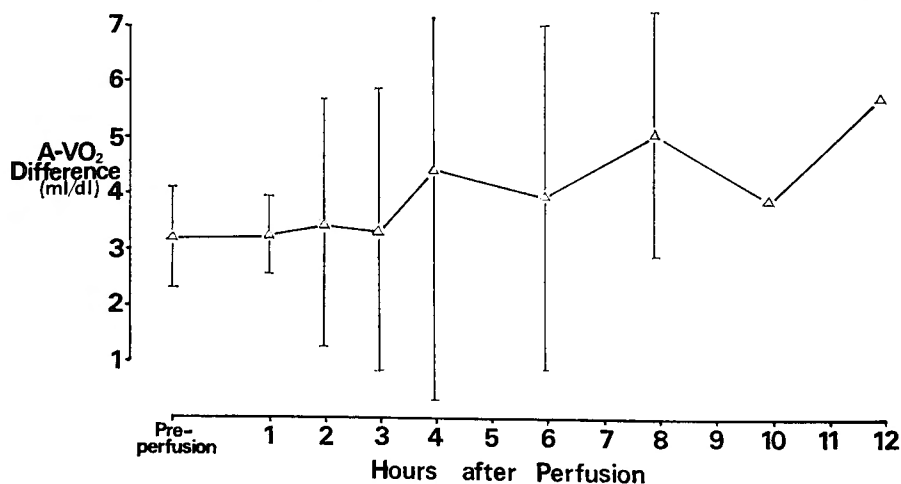
Changes in A- VO_2 Difference during V-A Perfusion in Dogs Ventilated with Room Air (3 dogs)

Fig. 6. The arteriovenous oxygen difference had returned nearly to the pre-perfusion level 3 hours after the start of the perfusion. Thereafter it rose gradually

の差で PaCO_2 と平行して上昇したが、以後その差は拡大し、7時間後では 30mmHg となった (Fig. 4).

5) 動脈血 pH は灌流前 7.58 ± 0.04 であったが、灌流開始とともに低下し、灌流中は 7.2~7.5 の間を変動した (Fig. 5).

6) 動・静脈血酸素較差 A-VO_2 Difference は、灌流3時間までは $3.5 \pm 2.3 \text{ ml/dl}$ とほぼ灌流前値を維持したが、その後次第に上昇し、8時間および12時間ではそれぞれ、 5.1 ± 2.2 および 5.7 ml/dl と高値を示した (Fig. 6).

7) 血液ヘモグロビンは灌流前 $10.9 \pm 0.8 \text{ g/dl}$ であったが、灌流開始とともに著しく低下し、2時間で $7.8 \pm 0.5 \text{ g/dl}$ となったが、灌流4時間では $10.1 \pm 1.5 \text{ g/dl}$ となり、以後はこの値を維持した。

8) 血液フィブリノーゲンは、灌流中 125~135mg/dl と灌流前に比し大差はなかった。しかし、血漿ヘモグロビンは灌流時間が長くなるにつれて次第に増加し、6時間後に $23.3 \pm 5.7 \text{ mg/dl}$ であったものが、9時間後には $76.7 \pm 41.8 \text{ mg/dl}$ と飛躍的に増加した (Fig. 7).

9) 血漿プロトロンビン時間は、灌流後、次第に延

長し、特に、9時間後では灌流前値の約2倍すなわち31秒となった (Fig. 8).

これに対し、部分トロンボプラスチン時間は、灌流前 62 ± 30.4 秒であったものが、灌流開始とともに急速に延長し、3時間後には3分以上となり、それ以後は測定不能であった。

10) 血清ナトリウムは灌流中 $150 \sim 160 \text{ mEq/L}$ と高値を示したが、灌流前値に比し有意の変動ではなかった。これに対し、血清カリウムは灌流3時間で $2.7 \pm 0.4 \text{ mEq/L}$ と低下したが、6時間で $3.4 \pm 1.4 \text{ mEq/L}$ 、12時間で 6.9 mEq/L と急激に増加した (Fig. 9).

11) 灌流6時間頃より犬の腹部は膨満し、3頭のうち2頭は、それぞれ4時間および8時間後より気管内から泡沫を混じった血性分泌物を喀出し、残りの1頭ではこれを認めなかった。しかし、剖検により、肉眼的にいずれも胸・腹腔に多量の血性貯留液および肺、肝、腸に著明なうっ血像と腸管腔内出血を認めた。しかし、腎臓および心臓には殆んど肉眼的所見はなかった。

12) 組織学的には、主病変として各臓器のうっ血像が認められた。すなわち、肺胞壁は軽度に肥厚し、毛細血管は拡張し、肺胞内には漏出液を認めた

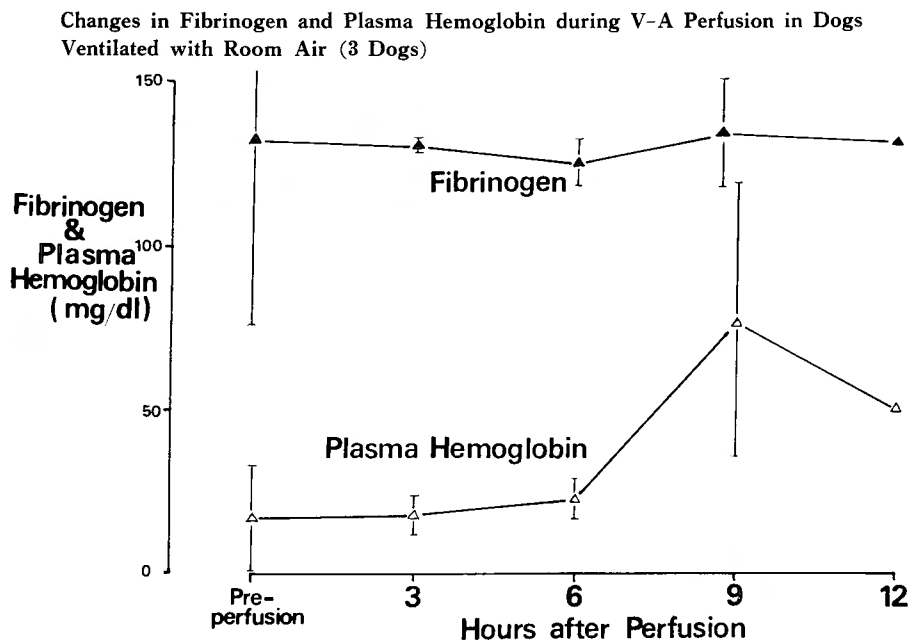


Fig. 7. The fibrinogen level ranged from 125 to 135 mg/dl during the perfusion. The plasma hemoglobin increased very slowly for 6 hours after the start of the perfusion and markedly thereafter, being four times as much as the pre-perfusion value after 9 hours.

Changes in Plasma Prothrombin Time during V-A Perfusion in Dogs Ventilated with Room Air (3 Dogs)

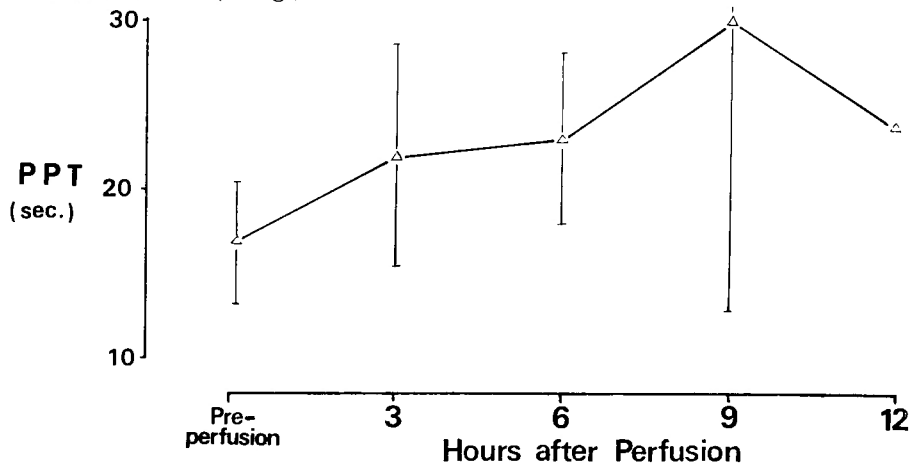


Fig. 8. The plasma prothrombin time lengthened with the progress of the perfusion, doubling the pre-perfusion value 9 hours after the start of the perfusion. The partial thromboplastin time was prolonged more markedly, after three hours exceeding three minutes and thereafter being too long to measure.

Changes in Serum Sodium and Potassium during V-A Perfusion in Dogs Ventilated with Room Air (3 Dogs)

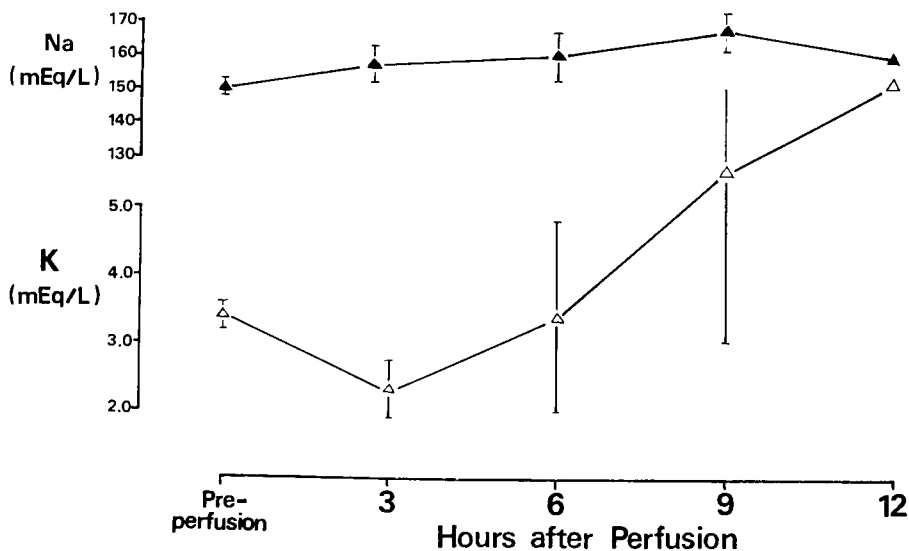


Fig. 9. The serum sodium value did not change significantly during the perfusion when compared with the pre-perfusion value. On the contrary, the serum potassium remained at almost the same levels as the preperfusion level until 6 hours after the start of the perfusion, but thereafter increased rapidly, being 5.6 ± 2.5 mEq/L after 9 hours.

(Fig. 10, A). 肝臓のジノソイドは著しく拡張し、肝細胞は圧迫され (Fig. 10, B), 肝小葉の中心帯に脂肪変性が散在性に認められた。小腸の粘膜固有層、粘膜下層、筋層には、うっ血ならびに出血が著明であっ

た (Fig. 10, C)。腎臓では主として糸球体にうっ血像が認められ、Bowman 嚢内に漏出液と思われる好酸性物質が貯留し、散在性尿細管壊死 (↑) と尿細管内出血が立証された (Fig. 10, D)。心筋の脂肪変性お

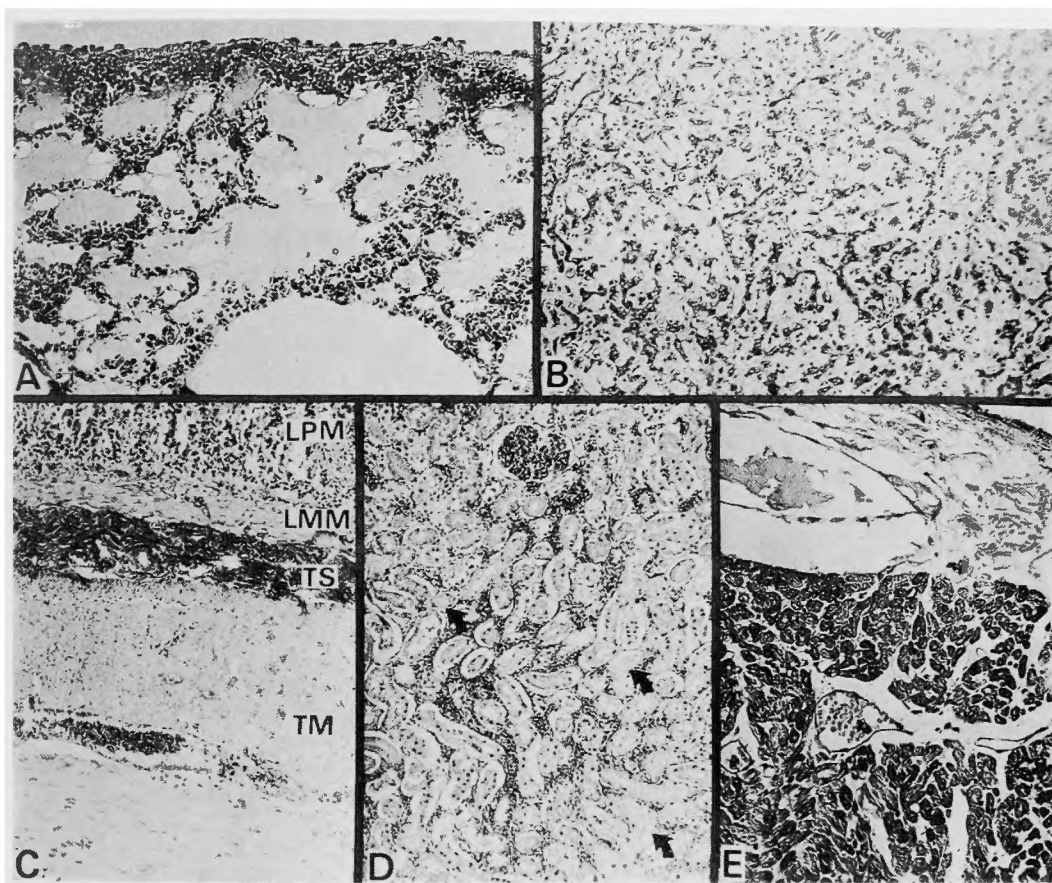


Fig. 10. Photomicrographs showing pathohistological findings of several organs of dogs subjected to venoarterial perfusion with a flow rate of 50 ml/kg. min for varying periods ranging from 8.75 to 12 hours (hematoxylin and eosin).

“A” shows a thickening of the alveolar walls, intra-alveolar transudation and a dilatation of the capillaries. These findings suggest pulmonary edema.

“B” indicates hepatic cells suppressed by extremely dilated sinusoids. The foci of the fatty degeneration are scattered in the central parts of the acini.

“C” shows a marked congestion in the entire layer of the small intestine. LPM=Lamina propria mucosae. LMM=Lamina muscularis mucosae. TS=Tunica submucosa. TM=Tunica muscularis.

“D” shows renal congestion which is especially marked in the glomeruli. Arrows indicate tubular necrosis.

“E” shows myocardial edema and fatty degeneration. The histological changes in the myocardium are less severe than those in other tissues.

よび間質浮腫が認められたが、他臓器に比較して病的変化は軽度であった（Fig. 10, E）。

小 括

健常犬3頭に対し、膜型肺を用い、50ml/kg/min.の流量で部分体外循環を行った。

生存時間は、灌流開始後 615 ± 80 分て、動脈平均圧は灌流時間が長くなるにつれて低下し、8時間以後になるとこの傾向は増強した。内因性および外因性血液凝固能は灌流時間とともに障害され、特に前者に甚しく、6時間頃より、泡沫状血液を喀出し、この時期に一致して溶血は亢進し始め、血清カリウム値も急上

昇した。

剖検により、種々な臓器、とくに肺、肝、腎、腸に著しいうっ血と出血を認めた。

要約すれば、健常犬に対する補助体外循環は、臓器内出血による広範な組織障害のため、ほぼ10時間が限度と思われた。

実験Ⅱ 呼吸不全犬に対する静脈-動脈灌流と静脈-静脈灌流の効果の比較

対象および方法

体外循環装置は、実験Ⅰと全く同様であったが、6%酸素と94%窒素の混合ガスを、従量式呼吸器をもって犬に吸入せしめ、低酸素血症となし、下記の実験を行った。ただし各群3頭宛とした。

I群：無灌流。死亡するまで上記の混合ガスを吸入せしめた。

II群：静脈-動脈灌流。灌流法は、実験Ⅰと同様で、流量は 50ml/kg/min. であった。

III群：静脈-静脈灌流。右大腿静脈より下大静脈へ脱血管を、右外頸静脈より上大静脈へ送血管をそ

れぞれ挿入し、体外循環に連結した。流量は 50ml/kg/min. とした。

結 果

1) 生存時間は、I群 84 ± 72 分、II群 310 ± 86 分、III群 36 ± 6 分で、統計的有意差をI群とII群間に認めたが ($p < 0.05$)、I群とIII群間にはなかった (Fig. 11)。

2) PaO_2 は、I群では混合ガス吸入前 141.6 ± 21.7 mmHg, 吸入後15分 19.8 ± 0.7 mmHg, 以後この値を維持し、3頭のうち2頭は、それぞれ30分および36分で、残りの1頭は186分で心拍が停止した。II群では、吸入前 84.6 ± 6.5 mmHg, 吸入により 27.3 ± 5.3 mmHgと低下したが、灌流後60分 58.9 ± 0.3 mmHg, 120分 51.7 ± 11.8 mmHg となり、この期に及んでも、心拍は停止しなかった。しかし、III群では、吸入前 127.1 ± 4.7 mmHg, 吸入後 16.9 ± 2.4 mmHg, 以後この値は上昇せず、全例45分以内に心拍は停止した (Fig. 12)。

小 括

呼吸不全犬に対し、同流量の静脈-動脈灌流および静脈-静脈灌流を行ったところ、前者では PaO_2 の低

Effect of Assisted Extracorporeal Circulation on Survival Time of Dogs with Induced Hypoxemia (3 Dogs in Each Group)

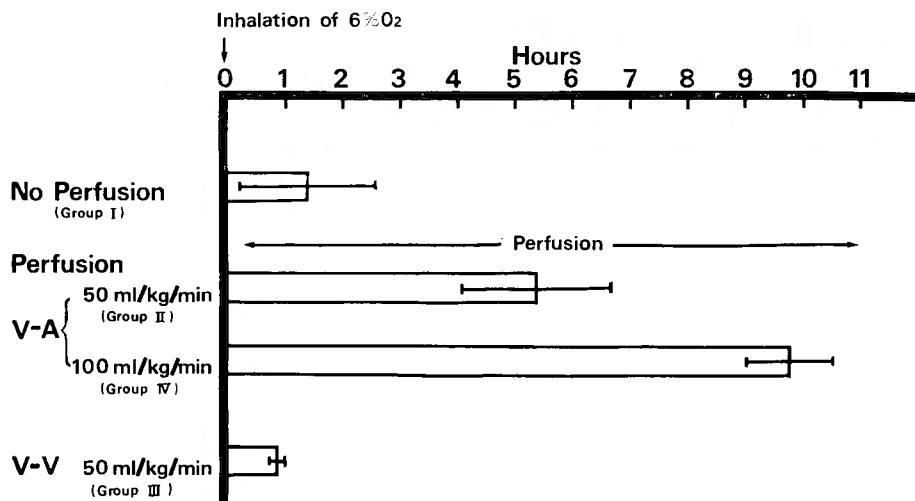


Fig. 11. Without membrane oxygenator support hypoxemic dogs died within two and a half hours (Group I). The animals supported by venoarterial perfusions with flow rates of 50 and 100 ml/kg/min, respectively (Groups II and IV) remained alive much longer. The higher the flow rate, the longer they lived. There were statistically significant differences between the survival times of Groups I and II and between those of Groups II and IV. On the contrary, the venovenous perfusion with a flow rate of 50 ml/kg/min. was not effective in keeping animals alive (Group III).

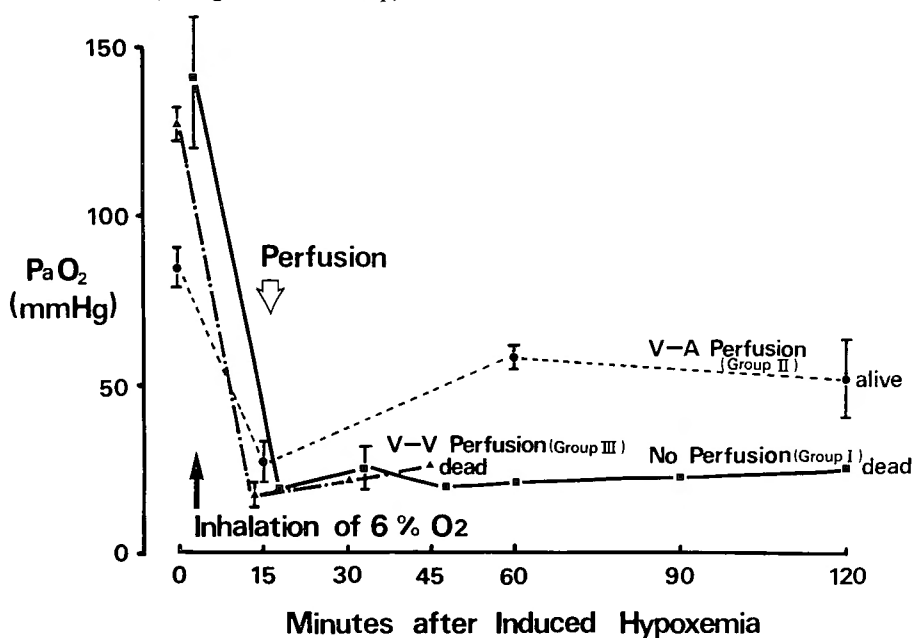
Changes in PaO_2 after Induced Hypoxemia with and without Assisted Extracorporeal Circulation (3 Dogs in Each Group)

Fig. 12. Immediately after induced hypoxemia, the arterial oxygen tension, PaO_2 , fell markedly. Venoarterial perfusion kept all three dogs alive, at least for 120 minutes after the onset of hypoxemia by increasing the oxygen tension. In the no perfusion and venovenous perfusion groups, improvement did not occur: all dogs but one died within 40 minutes after the onset of hypoxemia.

Changes in Mean Arterial Pressure during V-A Perfusion with Flow Rates of 50 and 100 ml/kg/min (3 Dogs in Each Group)

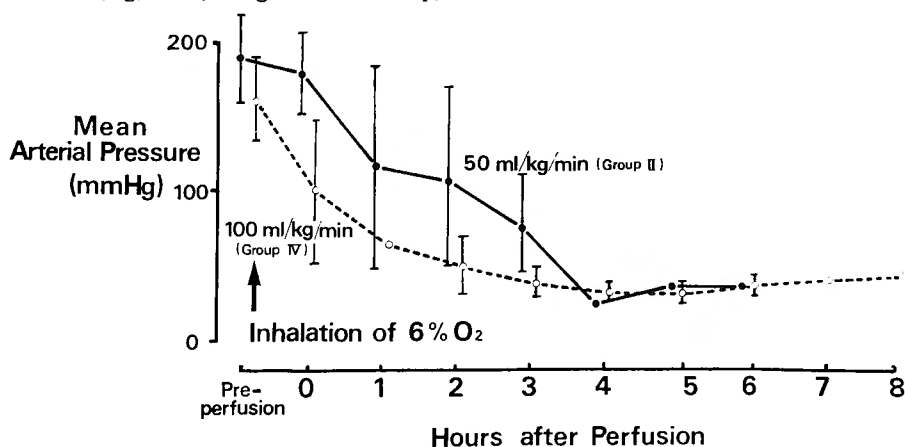


Fig. 13. The mean arterial pressure fell gradually for 3 hours after the start of the perfusion. Thereafter it remained at almost the same level. There was a greater decrease in pressure in the high flow group than in the low flow one.

Changes in PaO_2 during V-A Perfusion with Flow Rates of 50 and 100 ml/kg/min
(3 Dogs in Each Group)

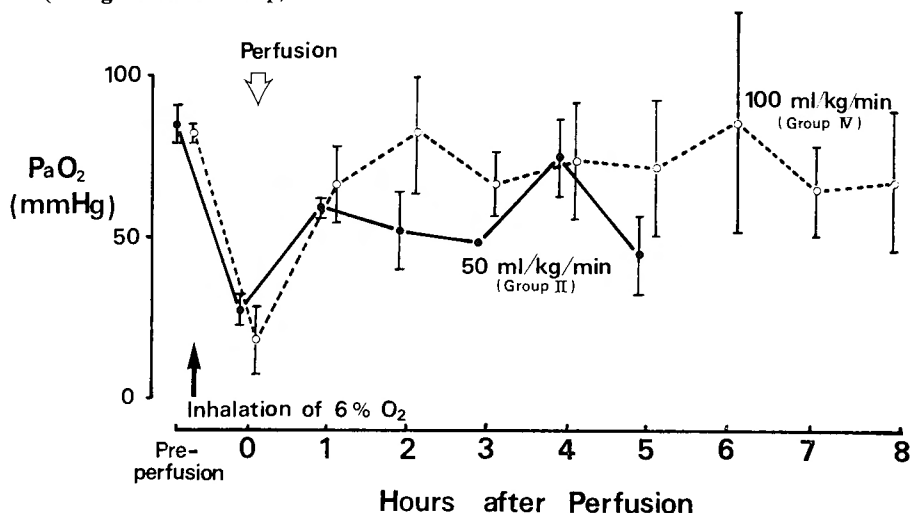


Fig. 14. The PaO_2 values remained at higher levels in the high flow group (Group IV) than in the low flow one (Group II) during the perfusion, the former ranging from 70 to 80 mmHg and the latter, averaging 50 mmHg.

下は改善され、無灌流群に比較して著しい延命効果をもたらしたが、後者ではむしろ有害であった。

実験Ⅲ 呼吸不全犬に対する流量の差による静脈-動脈灌流の効果

対象および方法

犬3頭に対し、実験Ⅱにおけると同様の方法で低酸素血症をきたさしめ、流量 100ml/kg/min. の静脈-動脈灌流を行い (IV群), その結果と、流量 50ml/kg/min. で同様の灌流を行った II群 (実験Ⅱ) の結果とを比較した。

結 果

1) 生存時間は II群の 310 ± 86 分, IV群 570 ± 42 分で、両者間に統計的有意差 ($p < 0.05$) を認めた (Fig. 11).

2) 動脈平均圧は、II群では混合ガス吸入前 190 ± 33 mmHg, 吸入後15分 180 ± 28 mmHg, 以後灌流を開始しても次第に低下し、3時間後には 75 ± 35 mmHg となった。IV群では吸入前 161 ± 28 mmHg, 15分後 100 ± 49 mmHg, 灌流3時間後には 38 ± 9 mmHg で、II群に比較して、動脈平均圧の低下は顕著であった。しかし、灌流4時間以降では両群の生存犬の血圧はほぼ

等しかった (Fig. 13).

3) PaO_2 は、IV群では吸入前 82 ± 2.9 mmHg, 吸入15分後 18.3 ± 10 mmHg と激減したが、灌流開始とともに増加し、灌流中は $70 \sim 80$ mmHg に維持された。II群では灌流中は 50 mmHg 近傍を変動した (Fig. 14).

4) PaCO_2 は、IV群では混合ガス吸入前 24 ± 0.9 mmHg, 吸入15分後 14.6 ± 5.4 mmHg, II群ではそれぞれ 13.9 ± 3.4 mmHg および 11.5 ± 2 mmHg と極端な低炭酸ガス血症を示したが、灌流開始後2時間でIV群は 26.7 ± 12.1 mmHg と改善したが、II群では依然として 11.3 ± 2.1 mmHg と低値を示し、1頭が死亡直前、すなわち灌流5時間後に一時的に 82 mmHg の高値を示したが、概して灌流後も灌流前の状態を維持した (Fig. 15).

5) 動・静脈酸素較差は、IV群では灌流とともに増大し、3時間後より $5 \sim 6$ ml/dl の値を維持したのに対し、II群では $3 \sim 4$ ml/dl とより低値であった (Fig. 16).

6) 膜型肺の動脈側の血液と実験犬の大腿動脈血の PaO_2 較差は、IV群で 9.6 ± 10.1 mmHg, II群で 28 ± 11.4 mmHg で、両者間に統計的有意差 ($p < 0.05$) を認めた (Fig. 17).

Changes in PaCO_2 during V-A Perfusion with Flow Rates of 50 and 100 ml/kg/min
(3 Dogs in Each Group)

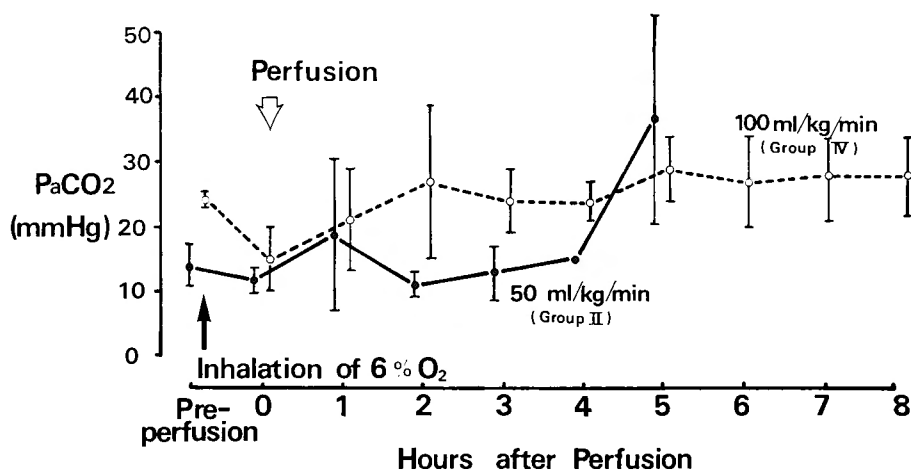


Fig. 15. An extreme hypocapnemia was improved by venoarterial perfusion with a flow rate of 100 ml/kg/min (Group IV), but was not improved by the same type of perfusion with a flow rate of 50 ml/kg/min (Group II).

Changes in A- VO_2 Difference during V-A Perfusion with Flow Rates of 50 and 100 ml/kg/min (3 Dogs in Each Group)

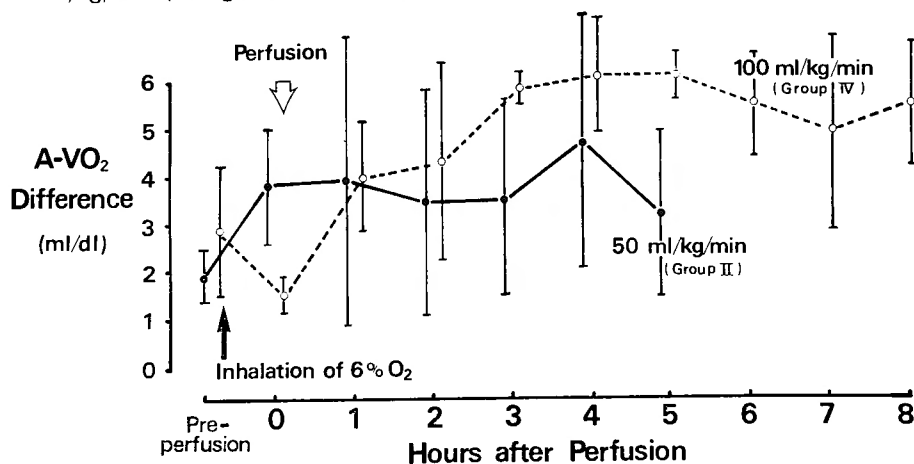


Fig. 16. The arteriovenous oxygen difference increased with the passage of the perfusion in the high flow group (Group IV), ranging from 5 to 6 ml/dl. In the low flow group (Group II), it ranged from 3 to 4 ml/dl during the perfusion. These findings indicate that better tissue perfusion took place in the high flow group.

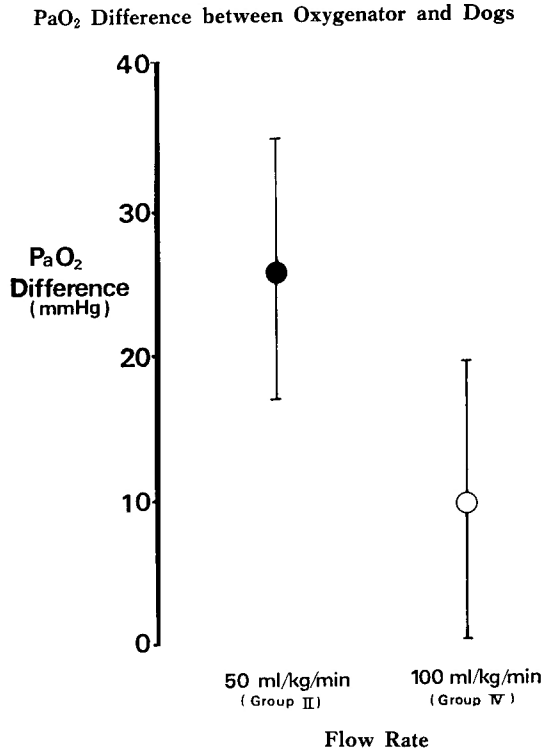


Fig. 17. The PaO₂ difference between oxygenator and dogs was less in the high flow group (Group IV) than in the low flow one (Group II). There was a statistically significant difference between the groups ($p < 0.05$). This finding suggests the effectiveness of high flow in terms of oxygen supply.

7) 血液フィブリノーゲンは、IV群およびII群間に、すでに灌流前に差異を認め、灌流後もほぼこの関係を維持して経過した (Fig. 18).

8) 血漿ヘモグロビンは、灌流6時間後までは両群とも、ほぼ近似値を以て経過した。これ以後も生存したIV群では、9時間後 $59.7 \pm 28 \text{ mg/dl}$ 、10時間後 165 mg/dl と急激に増加した (Fig. 18).

9) 血清カリウムはIV群では灌流6時間以後、急激に増加し9時間で $6.3 \pm 0.8 \text{ mEq/L}$ 、10時間で 11.2 mEq/L となった。II群では3時間以後、比較的急速に増加し、6時間で $5.7 \pm 0.6 \text{ mEq/L}$ となった (Fig. 19).

10) 血清ナトリウムは両群とも著しい変化をみせなかったが、灌流とともに極めて徐々に増加した (Fig. 19).

11) 剖検による肉眼的および組織学的所見は、実験Iに述べた如く、臓器のうっ血および出血で、両群

間にこれという差異を認めなかった。

小 括

呼吸不全犬に対し、静脈-動脈灌流を行ない、流量が 100 ml/kg/min の時の方が 50 ml/kg/min の時よりも、動脈平均圧は一層低下するが、血液ガスの所見からみて遙かに有利で、延命効果も一層顕著であった。

考 案

Hillら⁹⁾が、1972年初めて外傷性急性呼吸不全症例に対して、補助循環による治療を行って以来、1976年までに約250人が本法で治療された。しかし、成功例は僅かに20人(8%)であった¹⁰⁾。このように惨たる成績であったのは、本法以外の如何なる治療も無効なほど重症であったことにもよるが、長期にわたる

Changes in Fibrinogen and Plasma Hemoglobin during V-A Perfusion with Flow Rates of 50 and 100 ml/kg/min (3 Dogs in Each Group)

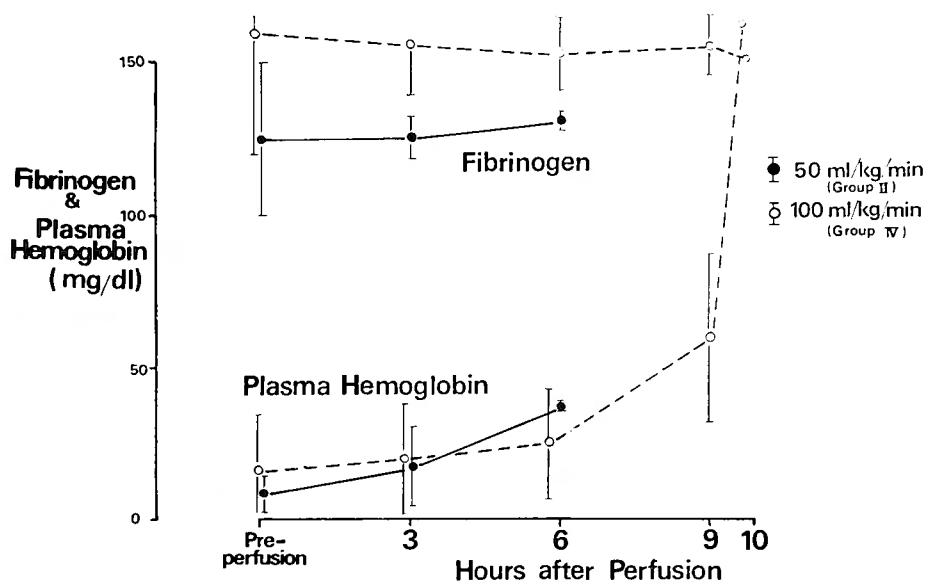


Fig. 18. The plasma fibrinogen level was almost unchanged during the perfusion in both high and low groups (Groups II and IV). However, the plasma hemoglobin (free hemoglobin) increased gradually for 9 hours after the start of the perfusion with a subsequent marked increment.

Changes in Serum Sodium and Potassium during V-A Perfusion with Flow Rates of 50 and 100 ml/kg/min (3 Dogs in Each Group)

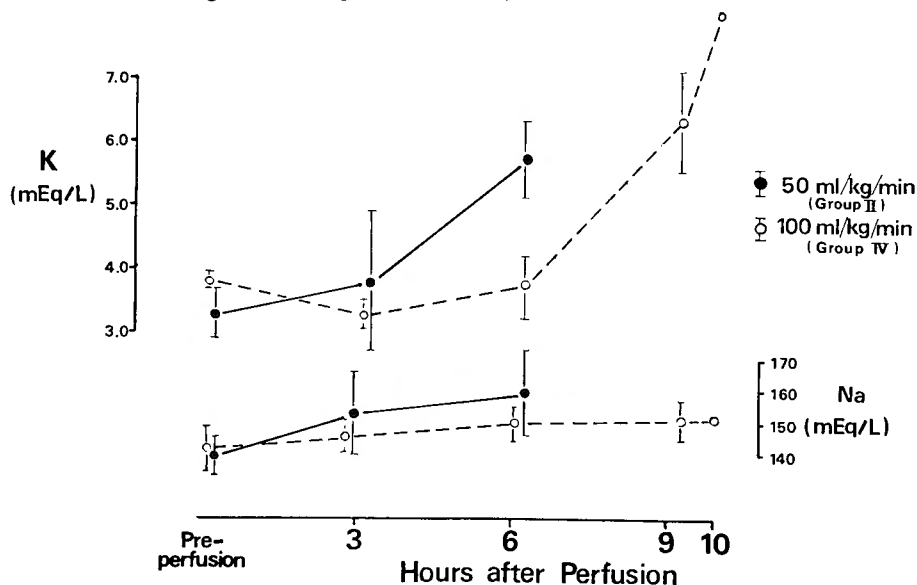


Fig. 19. The serum potassium level did not change for the first 6 hours of the high flow perfusion (Group IV). Thereafter it rose rapidly to reach 6.3 ± 0.8 mEq/L by the 9 th. hour. In the low flow group (Group II), it increased gradually for 6 hours. On the contrary, the serum sodium increased very slowly for the duration of the perfusion in both groups.

補助循環の影響のためでもあった。

アメリカ合衆国における実験的研究によれば³⁾⁷⁾¹⁷⁾、24～48時間の補助循環はほぼ安全であり、なかでも Kolobow ら¹⁸⁾は、羊が16日間にわたる静脈-静脈灌流に耐えて生存したことを報告している。しかし、これらの報告は、いずれも健康動物に関するもので、呼吸不全動物に対する報告は少ない²⁾⁴⁾。本邦では、鶴岡ら²⁷⁾は低酸素室、鈴木ら²⁵⁾は人工気胸、古謝ら²¹⁾および角¹⁴⁾はオレイン酸による肺塞栓により、それぞれ実験的に呼吸不全を作成して検討した。しかし、臨床応用の報告はいまだ僅少である¹⁶⁾²⁴⁾。

長期補助循環の問題点として、i) 人工肺の種類、ii) 灌流方法、iii) 灌流量、iv) 出血の制御が挙げられる。

1967年、生理的に近い状態でガス交換が行われるものとして、Landé-Edwards 膜型肺が開発され¹⁴⁾、その後様々な型式のものが市販されるに至ったが、Ward ら²⁸⁾によればこれらの性能には大差がない。混合静脈血の酸素飽和度が40%のとき、流量 500ml/min. で、1M² Landé-Edwards 膜型肺1基の酸素運搬能は約27 ml/min. であるといわれている²⁸⁾。

犬の安静時酸素消費量はほぼ 146ml/min/M² であることより、体重 10kg (体表面積 0.52M²) の犬では約 76ml/min. となる¹³⁾。このことより 1M² Landé-Edwards 膜型肺2基を並列に用いれば、流量 1l/min. で酸素運搬能は 54ml/min. となり、必要な酸素の71%を補うことになる。このような見地より著者は 1M² Landé-Edwards 膜型肺2基を並列に用いた。

灌流方法は別して3通りある。動脈-静脈灌流は、血液に酸素を付加する目的からすれば効率は悪く、送血ポンプを必要としない利点はあるが心臓に負担がかかる欠点がある。したがって、応用の価値はない。静脈-静脈灌流は心機能に対する影響が少く、酸素付加効率もすぐれているが、十分な流量をうることは困難で、そのうえ広汎な肺塞栓が呼吸不全の原因である時には、右心不全を増悪させるので、かえって有害である¹⁵⁾。本研究では、低濃度の酸素ガスで強制換気を行ったため、血液より肺胞への酸素の逆拡散、すなわち肺毛細管で脱酸素現象が起ったため、および右房へ送られた酸素付加血の一部が肺を通過することなくそのまま脱血されて膜型肺→右房→膜型肺の循環を無意義に反復したため、静脈-静脈灌流には治療効果は全くなかった。とにかく、著者の実験の如く動脈血酸素分圧が 20～30mmHg となるほどの重症呼吸不全に

対して静脈-静脈灌流を行う時は高流量が必要であるので、カフ付カテーテルを用い右房への上・下大静脈よりの静脈血還流を遮断することによって流量を増加しなければならない⁶⁾¹¹⁾。

静脈-動脈灌流は酸素付加効率は最も良好であるが、流量が増えれば心拍出量が減少するので脈圧減少のため長時間になると、組織灌流が障害される²²⁾。また、通常行われる大腿動脈よりの送血では、生体の血流と逆行するので、冠状動脈に達し難く、したがって Esato ら⁵⁾は頸動脈より、Zapol ら²⁹⁾は長いカテーテルを大腿動脈より大動脈弓まで挿入して送血することを推奨している。著者は送血路として前者を選んだ。

Hill らは、かつて肺血流量を減少して肺動脈圧を低下することが肺病変の回復に必要であると考えていたが¹¹⁾、その後肺動脈血酸素飽和度を70%以上、肺動脈圧を20～30mmHg に保つ程度の肺血流量を維持することが有利であるとの結論に達し¹²⁾、静脈-動脈灌流と静脈-静脈灌流との併用、すなわち酸素付加血の一部を右心房に回送することにより、臨床的に好成績を得ている。

静脈-動脈灌流を行った場合、灌流量が心拍出量を越えれば、灌流圧のみとなり、長時間にわたる組織灌流が障害される。しかし、生体の肺機能が極度に低下すれば、可能な限り高流量が必要となる。したがって、適正な灌流量の決定は長期補助循環の効果を高めるための重要な因子となる。田口ら²⁶⁾は、臨床的に、心拍出量の約1/3の灌流量が血行動態上、最も安定した状態をもたらすと述べ、Bartlett ら³⁾は、実験的に心拍出量が 120ml/kg/min. の時、灌流量 50～100ml/kg/min. で48時間安全に補助循環を行い得ることを立証した。著者は100および 50ml/kg/min. の2種類の流量で灌流したが、前者では平均血圧は2時間後 50mmHg、3時間以降 40mmHg、後者では3時間まで 80mmHg、4時間以降 40mmHg であった。しかし、低流量では、灌流中の動脈血酸素分圧は 50mmHg にすぎず、これを増殖して初めて 70～80mmHg に上昇した。このことが一層長時間の生存をもたらした原因と考えられる。一般に、動脈血酸素分圧が 30mmHg 以下では組織障害、20mmHg 以下では壊死をきたすといわれている⁸⁾。要するに、適正灌流量は血行動態と動脈血酸素分圧との両面から決定されねばならない。

補助循環に際しては、血液凝固時間を正常の2～4倍に延長するため、ヘパリンを初回 2mg/kg、その後毎時 1mg/kg が追加される¹¹⁾¹⁹⁾。著者は、初回 1.5mg

/kg, 90分毎に0.75mg/kg を追加したが, Bartlett³⁾と同様, 血液フィブリノーゲン値にはさしたる変動を認めなかった。しかし, 灌流4, 5時間後より, 気道から泡沫を混じた血性液を喀出するようになり, 腹部は著明に膨隆し始め, 剖検により, 多量の胸水および腹水を認め, 肉眼的にも顕微鏡的にも種々な臓器に著明なうっ血と出血が見られた。Peirce²³⁾, Kolobow²⁰⁾は長期補助循環の灌流液として稀釈液を用いることは, 間質の浮腫を助長するので不適當であると述べている。したがって, 本研究で認められた胸水および腹水の貯留は, 20%稀釈灌流が原因であったと考えられる。

血漿ヘモグロビンおよび血清カリウムは, いずれも灌流後6時間で, 時間を同じくして急激に増加したので, この高カリウム血症は溶血によるものと思われ, 充填血置換の如き対策の必要性を示唆するものである。

総 括

健康犬および呼吸不全犬 (6% O₂ 吸入) に対し, 1M² Landé Edwards 膜型肺2基, 送血ポンプ1基を用い, 20%血液稀釈による補助循環を行い下記の結果を得た。

1) 健康犬に対し, 50ml/kg/min. の流量で静脈-動脈灌流を行うと, 動脈平均圧は次第に低下し, 6時間後より腹水のため腹部は膨隆し, 血性分泌物が喀出され, 溶血による高カリウム血症が急激に進行した。犬の生存時間は615±80分で, 種々な臓器, とくに肺, 肝, 腎, 腸内の出血による広範な組織障害が死因であった。

2) 呼吸不全犬を対象として灌流方法を検討し, 下記の如き結果を得た。

i) 非補助循環群は, 低酸素血症のため, 84±72分後, いずれも死亡した。

ii) 流量 50ml/kg/min. で静脈-静脈灌流を行ったが, 動脈血酸素分圧の低下は改善されず, 36±6分ですべて死亡した。このように治療の効果がなかったのは肺毛細管において脱酸素が起り, また, 右房に送られた酸素付加血の一部がそのまま脱血され, 無意義に膜型肺を循環したためと思われる。

iii) 流量 100ml/kg/min. の静脈-動脈灌流を, 流量 50ml/kg/min. の場合と比較するに, 動脈平均圧の低下は一層著明であったが, 灌流中の動脈血酸素分圧は, より高く保持され (50mmHg に対し70~80mmHg), 一層すぐれた延命効果をもたらした

(生存時間は310±86分に対し570±42分, $p<0.05$). しかし, 両群の間には血液フィブリノーゲン, 血漿ヘモグロビン, 血清カリウムの変動の差異を認めなかった。

3) 以上の結果より, 呼吸不全によって著しい低酸素血症が発生した場合, 可能な限り高流量をもって, 静脈-動脈灌流を行うべきであると結論した。

稿を終えるにあたり, 御指導, 御校閲を賜った恩師八牧力雄教授に深甚なる謝意を表するとともに, 直接御指導いただいた江里健輔助教授に深く感謝する。また常時御協力いただいた医局員一同, 特に角隆一博士, 吉川静, 友沢尚文両学士, 藤本弘士技官に感謝の意を表す。加えて, 病理組織学的検索にご教示をいただいた第1病理学教室石原得博講師に深謝する。

この研究は昭和49年度文部省科学研究費 (957156) によった。

なお, 本論文の要旨は第28回日本胸部外科学会 (大阪, 1975) および第76回日本外科学会 (東京, 1976) で報告した。

参 考 文 献

- 1) 安齊徹男, 浅海秀一郎, 他: 体外循環に伴う低カリウム血症の実験的研究. 胸部外科 27: 1016-1019, 1974.
- 2) Awad JA and Matte J et al: Prolonged extracorporeal respiration with a membrane gas exchanger. J Thorac & Cardiovasc Surg 66: 40-51, 1973.
- 3) Bartlett RH and Fong SW et al: Prolonged partial venoarterial bypass; Physiologic, biochemical, and hematologic responses. Ann Surg 180: 850-856, 1974.
- 4) Depp DA and Hughes RK: Venovenous perfusion with a membrane oxygenator. J Thorac & Cardiovasc Surg 62: 658-662, 1971.
- 5) Esato K and Richards R et al: Distribution of oxygenated blood in experimental perfusion via the femoral and carotid arteries. J Thorac & Cardiovasc Surg 69: 467-471, 1975.
- 6) Esato K and Eiseman B: Experimental evaluation of Gore-Tex membrane oxygenator. J Thorac & Cardiovasc Surg 69: 690-697, 1975.
- 7) Galletti PM: Laboratory experience with 24 hour partial heart-lung bypass. J Surg Res 5: 97-104, 1965.
- 8) 原沢道美, 福地義之助: 呼吸不全の重症度と分類. 内科 33: 978-982, 1974.
- 9) Hill JD and O'Brien TG et al: Prolonged extracorporeal oxygenation for acute posttraumatic respiratory failure (shock-lung syndrome).

- N Engl J Med **286** : 629-634, 1972.
- 10) Hicks RE and Kinney TR et al : Successful treatment of varicella pneumonia with prolonged extracorporeal membrane oxygenation in a child with leukemia. J Thorac & Cardiovasc Surg **73** : 297-302, 1977.
 - 11) Hill JD and de Leval MR et al : Acute respiratory insufficiency ; Treatment with prolonged extracorporeal oxygenation. J Thorac & Cardiovasc Surg **64** : 551-562, 1972.
 - 12) Hill JD and Ratliff JL et al : Prognostic factors in the treatment of acute respiratory insufficiency with long term extracorporeal oxygenation. J Thorac & Cardiovasc Surg **68** : 905-917, 1974.
 - 13) 木本誠二 : 実験外科ハンドブック、p 73, 医学書院, 東京, 1967.
 - 14) Landé AJ and Dos SJ et al : A new membrane oxygenator-dialzer. Surg Clinic North Amer **47** : 1461-1470, 1967.
 - 15) 角 隆一 : 急性呼吸不全に対する膜型人工肺 (Landé-Edwards) による補助循環の効果に関する実験的研究. 日外宝 **45** : 123-133, 1976.
 - 16) 角 隆一, 江里健輔, 他 : 慢性呼吸不全に対する膜型人工肺の応用による1治験例. 胸部外科 **27** : 413-416, 1974.
 - 17) Karlson KE and Murphy WR et al : Total cardiopulmonary bypass with a new microporous teflon membrane oxygenator. Surgery **76** : 935-945, 1974.
 - 18) Kolobow T and Spragg RG et al : Extended term (to 16 days) partial extracorporeal blood gas exchange with the spiral membrane lung in unanesthetized lambs. Trans Amer Soc Artif Int Organs **17** : 350-360, 1971.
 - 19) Kolobow T and Stool EW et al : Acute, respiratory failure ; Survival following ten days' support with a membrane lung. J Thorac & Cardiovasc Surg **69** : 947-953, 1975.
 - 20) Kolobow T and Spragg RG : Extracorporeal oxygenation in respiratory failure. Pulmonary Care edited by Johnston R. F., p. 317-331, Grune & Stratton, New York & London, 1973.
 - 21) 古謝景春, Couves CM : 急性呼吸障害に対する膜型人工肺による長期補助循環. 日外会誌 **76** : 1022-1023, 1975.
 - 22) 久保克行 : 体外循環. 胸部外科 **28** : 238-244, 1975.
 - 23) Peirce EC II : Clinical use of the membrane lung. Surgery Annual 1972, **4** : 191-212, Meredith Corporation, New York.
 - 24) 瀬々顕, 古森正隆, 他 : 急性呼吸不全に対する長期補助循環の経験とその問題点. 人工臓器 **4** : Supplement, 159, 1975.
 - 25) 鈴木 寧, 中島哲夫, 他 : 実験的肺不全に対する酸素加圧附加法, Hollow fiber membrane oxygenator の応用 (第2報). 日胸外会誌 **21** : 138, 1973.
 - 26) 田口一美, 平尾 勝, 他 : 膜型人工肺—平行循環を使用した長時間補助循環症例の臨床的検討. 日胸外会誌 **23** : 815-816, 1975.
 - 27) 鶴岡 明, 鈴木孝雄, 他 : 膜型人工肺による急性呼吸不全の治療—新生児呼吸不全について—. 日胸外会誌 **21** : 136, 1973.
 - 28) Ward BD and Hood AG : Comparative performance of clinical membrane lungs. J Thorac & Cardiovasc Surg **68** : 830-836, 1974.
 - 29) Zapol WM and Qvist J : Extracorporeal perfusion for acute respiratory failure ; Recent experience with the spiral coil membrane lung. J Thorac & Cardiovasc Surg **69** : 439-449, 1975.